

⑤1

Int. Cl.:

C 07 d, 7/42

A 61 k, 27/00

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES PATENTAMT

⑤2

Deutsche Kl.:

12 q, 24

30 h, 2/36

⑩

Offenlegungsschrift 2015 265

⑪

Aktenzeichen: P 20 15 265.2

⑫

Anmeldetag: 31. März 1970

⑬

Offenlegungstag: **8. Oktober 1970**

Ausstellungsriorität: —

⑩30

Unionspriorität

⑩32

Datum: 29. März 1969

⑩33

Land: Japan

⑩31

Aktenzeichen: 24050-69

⑩54

Bezeichnung: Arylalkansäuren und Verfahren zu deren Herstellung

⑩61

Zusatz zu: —

⑩62

Ausscheidung aus: —

⑩71

Anmelder: Yoshitomi Pharmaceutical Industries Ltd., Osaka (Japan)

Vertreter: Wiegand, Dr. E.; Niemann, Dipl.-Ing. W.; Kohler, Dr. M.; Gernhardt, Dipl.-Ing. C.; Patentanwälte, 8000 München und 2000 Hamburg

⑩72

Als Erfinder benannt: Nakanishi, Michio, Oita; Oe, Takanori, Fukuoka; Maruyama, Yutaka, Tokio (Japan)

Benachrichtigung gemäß Art. 7 § 1 Abs. 2 Nr. 1 d. Ges. v. 4. 9. 1967 (BGBl. I S. 960): —

PATENTANWÄLTE

DR. E. WIEGAND DIPL.-ING. W. NIEMANN
DR. M. KOHLER DIPL.-ING. C. GERNHARDT
MÜNCHEN

HAMBURG

2015265

TELEFON: 55 54 76
TELEGRAMME: KARPATENT

8000 MÜNCHEN 16, 31. März 1970
NUSSBAUMSTRASSE 10

W. 14 753/70 13/Nie

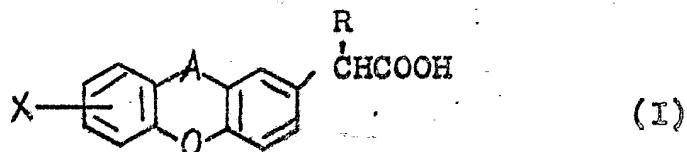
Yoshitomi Pharmaceutical Industries Ltd.

Osaka (Japan)

Arylalkansäuren und Verfahren zu deren Herstellung

Die Erfindung bezieht sich auf neuartige und therapeutisch wertvolle 2-Arylalkansäuren.

Die neuartigen 2-Arylalkansäuren gemäß der Erfindung sind Verbindungen der nachstehenden allgemeinen Formel

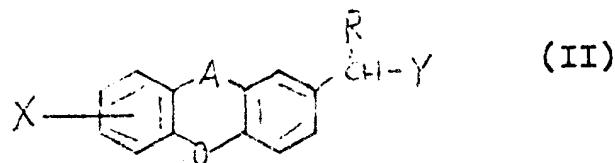


worin A die Gruppe CO oder CH_2 , R Wasserstoff oder eine niedere Alkylgruppe (z.B. CH_3 , C_2H_5) und X Wasserstoff, eine niedere Alkylgruppe (z.B. CH_3 , C_2H_5) oder ein Halogen (z.B. F, Cl) bedeuten, sowie deren pharmazeutisch annehmbare Säureadditionssalze. Die 2-Arylalkansäuren der Formel (I) und deren pharmazeutisch annehmbare Säureadditionssalze sind brauchbar, beispielsweise als Analgetica, Antirheumatica und entzündungshemmende Mittel.

Gemäß der Erfindung werden auch Arbeitsweisen zur Herstellung von derartigen neuen und brauchbaren 2-Arylalkansäuren und deren Salzen geschaffen.

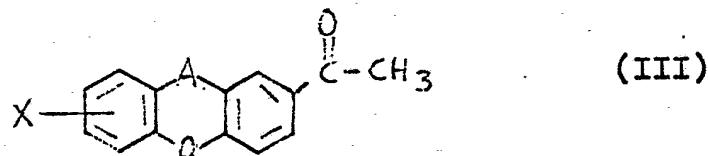
Gemäß der Erfindung werden die Verbindungen nach einer der folgenden Arbeitsweisen hergestellt:

1. Durch Hydrolyse von Verbindungen der Formel



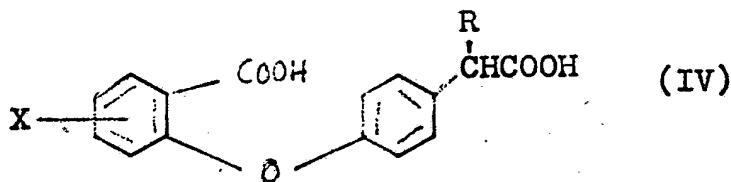
worin Y eine CN^- , CONH_2^- , $\text{COOR}'-$ (worin R' niederes Alkyl bedeutet) oder irgendeine andere funktionelle Gruppe, die zu COOH hydrolysebar ist, darstellt und A und X und R die vorstehend angegebene Bedeutung besitzen.

2. Durch Hydrolyse von Amiden oder Thioamiden, die nach der Willgerodt-Kindler-Reaktion aus einer Verbindung der Formel



hergestellt wurden.

3. Durch Ringschluß einer Verbindung der nachstehenden allgemeinen Formel



Die Hydrolyse bei den Arbeitsweisen (1) und (2) wird in einem Lösungsmittel (z.B. Wasser, wäßriges Methanol, wäßriges Dioxan) in Gegenwart einer Säure (z.B. Schwefelsäure, Salzsäure) oder eines Alkalis (z.B. Natriumhydroxyd, Kaliumhydroxyd) unter Rückfluß ausgeführt.

Die Willgerodt-Kindler-Reaktion bei der Arbeitsweise (2) wird in vorteilhafter Weise mit Schwefel und Morpholin bei Rückflußtemperatur von Morpholin während 10 bis 20 Stunden ausgeführt.

Der Ringschluß, d.h. die Kondensation bei der Arbeitsweise (3), wird in einem Lösungsmittel (z.B. Benzol, Nitrobenzol, Dichloräthan, Schwefelkohlenstoff) in Gegenwart eines Kondensationsmittels (z.B. Polyphosphorsäure, Phosphorsäureanhydrid, Schwefelsäure, Aluminiumchlorid, Essigsäureanhydrid, Salzsäure, Bortrifluorid) bei etwa 20 °C bis zu etwa 150 °C ausgeführt. (Die Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin R einen niederen Alkylrest bedeutet, können auch durch gebräuchliche Alkylierung aus den Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin R Wasserstoff bedeutet, hergestellt werden.)

Die Verbindungen der Formel (I) können üblicherweise in die entsprechenden Säureadditionssalze mit verschiedenen anorganischen oder organischen Basen, z.B. Na, K, Ca, Mg, Ag, Ammonium, Triäthylamin, Diäthylamin, Morpholin, Piperazin u.ä. Derivate, umgewandelt werden.

Die Verbindungen der Formel (I) und die pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze hiervon besitzen analgetische und entzündungshemmende Wirkungen, wie dies z.B. anhand der folgenden Versuche gezeigt wird, worin die alphabetischen Bezeichnungen A bis D jeweils die folgenden Verbindungen darstellen:

- A: 9-Oxoxanthen-2-yl-essigsäure
- B: Aluminiumsalz von 9-Oxoxanthen-2-yl-essigsäure
- C: 2-(9-Oxoxanthen-2-yl)-propionsäure
- D: Xanthen-2-yl-essigsäure

Entzündungshemmende Wirkung: (Carragenin-Edema-Methode)

Der Versuch wurde im wesentlichen nach der von Charles A. Winter et al. in Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine, Band 111, S.544-547 (1962) beschriebenen Arbeitsweise ausgeführt. Dabei wurde eine 1 %ige wäßrige Lösung von Carragenin (0,05 ml) subcutan in die Hinterpfote einer Donryu-Ratte (männlich, etwa 130 g) injiziert. Die Versuchsverbindung wurde in einer 1 %igen wäßrigen Lösung von Polysorbat 80 suspendiert und die Suspension (5 ml/ 200 g Körpergewicht) wurde oral 1 Stunde vor der Injektion von Carragenin verabreicht. Das Pfotenvolumen wurde nach 3 Stunden gemessen und die Zunahme dieses Volumens in Prozent von Kontrollversuchen wurde beobachtet. Die Ergebnisse sind in der nachstehenden Tabelle I aufgeführt.

Tabelle I

Verbindung	Dosis (mg/kg) per os	Hemmung (%)
------------	----------------------	-------------

A	25	32,7
	50	41,6
	100	50,6
B	25	26
	50	40
	100	44
C	50	23
	100	30
D	50	31
	100	46
Metiadinsäure	50	12
	100	20
	250	21
Aspirin	100	19,2
	250	48,4

ORIGINAL INSPECTED

Analgetische Wirkung (chemisches Stimulationsverfahren):

Der Versuch wurde gemäß der von L.C. Hedershot et al. in Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, Band 125, S. 237-240 (1959) beschriebenen Arbeitsweise ausgeführt. Dabei wurde eine 0,02 %ige wäßrige Lösung von Benzochinon (0,2 ml/20 g Körpergewicht) intraperitoneal einer dd Maus (männlich, etwa 20 g) injiziert. Die Versuchsverbindung wurde in einer 1 %igen wäßrigen Lösung von Polysorbat 80 suspendiert und die Suspension (0,1 ml/ 10 g Körpergewicht) wurde oral 1 Stunde vor der Injektion von Benzochinon verabreicht. Der ED_{50} -Wert wurde als die Dosis bestimmt, die die kumulative Zahl der (cummulative number of writhing) während 30 min auf 50 % verringerte. Die Ergebnisse sind in der nachstehenden Tabelle II zusammengefaßt:

Tabelle II

Verbindung	ED_{50} (mg/kg Körpergewicht)
A	95
B	110
C	66
D	220
Aspirin	270

Akute Toxizität (LD_{50}) von β -Oxoxanthen-2-yl-essigsäure ist wie in Tabelle III angegeben.

Tabelle III

Verabrei- chungsweg	Tier:	LD ₅₀ (mg/kg)		
		Wister-Ratte	dd	Maus
		Geschlecht:männl.	weibl.	männl.
oral		1600	1650	>640
subcutan		860	800	>320
intraperi- toneal		540	540	>320

Im Hinblick auf die verschiedenen Untersuchungen, einschließlich der vorstehend beschriebenen, können die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß der Erfindung und deren pharmazeutisch annehmbare ^{Analgeticum} Additionssalze zuverlässig und sicher als Antirheumatische und als entzündungshemmende Mittel als solche oder in Form einer pharmazeutischen Zusammensetzung in Vermischung mit einem geeigneten und gebräuchlichen Träger oder Adjuvans, oral, percutan oder mittels Injektion ohne Schaden für den Wirt oder Empfänger (host) verabreicht werden.

Die pharmazeutischen Zusammensetzungen können in Form von Tabletten, Körnern, Pudern, Kapseln od.dgl. für die orale Verabreichung, in Form von injizierbaren Lösungen für subcutane oder intramuskuläre Verabreichung oder in Form von Cremes, Salben, Gallerten oder Gels, Suppositorien od.dgl. für örtliche Verabreichungen hergestellt werden. Die Wahl des Trägers wird von der bevorzugten Form der Verabreichung, der Löslichkeit der Verbindung und von der pharmazeutischen Standardpraxis bestimmt.

Nachstehend werden Beispiele für Zusammensetzungen aufgeführt, wobei eine Verbindung gemäß der Erfindung für pharmazeutische Zwecke verabreicht wird.

(A) 25 mg Kapseln werden aus der folgenden Zusammensetzung hergestellt:

Verbindung (I) (z.B. Verbindung A)	50 mg
Lactose	61 mg
Maisstärke	61 mg
Methylcellulose	1,5 mg
Magnesiumstearat	1 mg

2015265

- 9 -

(B) 50 mg Kapseln werden aus der folgenden Zusammensetzung hergestellt:

Verbindung (I) (z.B. Verbindung B)	50 mg
Lactose	83 mg
Maisstärke	83 mg
Methylcellulose	2 mg
Magnesiumstearat	2 mg

(C) 25 mg Tabletten werden aus der folgenden Zusammensetzung hergestellt:

Verbindung (I) (z.B. Verbindung C)	25 mg
Lactose	75,5 mg
Maisstärke	12 mg
Mikrokristallin mikrokristalline Cellulose X	7 mg
Methylcellulose	1,5 mg
Talk	3,3 mg
Magnesiumstearat	0,7 mg

Die übliche tägliche Dosis der Verbindung (I) oder von deren Salz liegt im Bereich von etwa 75 bis 700 mg, insbesondere etwa 300 bis 600 mg je Erwachsener.

Die Erfindung wird nachstehend anhand von Beispielen näher erläutert:

Beispiel 1

Zu einer Lösung von 10 g Natriumhydroxyd in 100 ml Äthanol plus 50 ml Wasser werden 30 g 9-Oxoxanthen-2-yl-acetonitril zugegeben, und die Mischung wird während 8 Stdn. am Rückfluß gehalten. Das Äthanol wird abdestilliert, und der Rückstand wird in 500 ml Wasser gelöst, die Lösung wird

X verfahren laut Patry n. 16.44.20

Mer 2. m. do

- 10 -

mit Aktivkohle behandelt, worauf Salzsäure zugegeben wird, um 10 g 9-Oxoxanthen-2-yl-essigsäure in Form von Kristallen mit einem Schmelzpunkt bei 213 bis 216° C zu erhalten.

Zu einer Lösung von 3,5 g 9-Oxoxanthen-2-yl-essigsäure in 100 ml von heißem Isopropanol wird eine Lösung von 2,82 g Aluminiumisopropoxyd in 30 ml Isopropanol gegeben. Nach Behandlung am Rückfluß während 1 Std. werden die weißen Kristalle gesammelt und mit Isopropanol gewaschen, wobei das Aluminiumsalz von 9-Oxoxanthen-2-yl-essigsäure mit einem Schmelzpunkt von oberhalb 300° C erhalten wird.

Beispiel 2

Zu einer Lösung von 5 g Natriumhydroxyd in 30 ml Wasser und 70 ml Äthanol werden 27 g Äthyl9-oxaxanthen-2-yl-acetat gegeben, und die Mischung wird eine Stunde lang am Rückfluß gehalten. Das Äthanol wird abdestilliert, und das sich ergebende kristalline Natriumsalz wird in etwa 200 ml Wasser gelöst. Die Lösung wird mit Aktivkohle behandelt, worauf Salzsäure zugegeben wird, um einen Niederschlag zu erhalten, der aus wäßrigem Äthanol umkristalliert wird, wobei 20 g von blaßgelben Kristallen von 9-Oxoxanthen-2-yl-essigsäure mit einem Schmelzpunkt bei 215 bis 217° C erhalten werden.

Beispiel 3

Eine Mischung von 3 g p-(o-Carboxyphenoxy)-phenyl-essigsäure und 30 g Polyphosphorsäure wird bei 70° C während 3 Stdn. unter Rühren erhitzt. Die Reaktionsmischung

wird in Eiswasser gegossen, und die Ausfällung wird gesammelt, mit Wasser gewaschen und aus wässrigem Dioxan umkristallisiert, wobei 1,3 g von weißen Kristallen von 9-Oxoxanthen-2-yl-essigsäure mit einem Schmelzpunkt bei 217 bis 219° C erhalten werden.

Beispiel 4

Eine Mischung von 13 g 2-Acetylxanthen, 3,2 g Schwefel und 34 ml Morpholin wird in einer Stickstoffatmosphäre während 18 Stdn. unter Rückfluß gehalten; etwa die Hälfte des Morpholins wird abdestilliert, worauf 100 ml Äthanol im Rückstand zugegeben werden. Dabei werden 8 g von rohem 9-Oxoxanthen-2-yl-thioacetomorpholid als Ausfällung erhalten.

Eine Mischung von 2,5 g des rohen 9-Oxoxanthen-2-yl-thioacetomorpholids, 4 g Kaliumhydroxyd und 50 ml Äthanol werden in einer Stickstoffatmosphäre während 16 Stdn. unter Rückfluß gehalten. Das Äthanol wird abdestilliert, der Rückstand wird in Wasser gelöst, die Lösung wird mit Aktivkohle behandelt, worauf Salzsäure zugegeben wird. Die Ausfällung wird aus Äthylacetat umkristallisiert, wobei 0,7 g Xanthen-2-yl-essigsäure mit einem Schmelzpunkt bei 189 bis 190° C erhalten werden.

Beispiel 5

Eine Mischung von 7,5 g Äthyl- α -(9-oxoxanthen-2-yl)-propionat, 40 ml Äthanol, 1,3 g Natriumhydroxyd und 10 ml Wasser wird bei 60 bis 270° C während einer Stunde erhitzt. Nach Konzentrierung wird der Rückstand in Wasser

gelöst, die Lösung mit Aktivkohle behandelt, worauf Salzsäure zugegeben wird. Die Ausfällung wird aus wässrigem Äthanol umkristallisiert, wobei 5,3 g α -(9-Oxoxanthen-2-yl)-propionsäure mit einem Schmelzpunkt bei 163 bis 165° C erhalten werden.

Beispiel 6

Natriumamid wird *in situ* aus einem mit 50 ml flüssigem Ammonium und 1,6 g metallischem Natrium erzeugt. Hierzu werden 7,6 g 9-Oxoxanthen-2-yl-essigsäure zugegeben. Nach Rühren der Mischung während 30 min wird eine Mischung von 4,3 g Methyljodid und 20 ml Äther tropfenweise im Verlauf von 30 min zugegeben. Das Rühren wird fortgesetzt, bis der Ammoniak vollständig abgedampft ist, worauf Wasser der Reaktionsmischung zugegeben wird. Die sich ergebende Mischung wird mit Aktivkohle behandelt, und dann wird Salzsäure zugesetzt. Die Ausfällung wird aus wässrigem Äthanol umkristallisiert, wobei 2 g α -(9-Oxoxanthen-2-yl)-propionsäure mit einem Schmelzpunkt bei 163 bis 165° C erhalten werden.

Beispiele 7 und 8

Unter Anwendung der Arbeitsweisen der Beispiele 1 bis 6, wobei jedoch äquivalente Mengen von geeigneten anderen Ausgangsmaterialien verwendet wurden, wurden 8-Methyl-9-oxoxanthen-2-yl-essigsäure mit einem Schmelzpunkt bei 217 bis 219° C und 6-Chlor-9-oxoxanthen-2-yl-essigsäure mit einem Schmelzpunkt bei 239 bis 241° C ebenfalls hergestellt.

Besondere Beispiele für die Herstellung der Ausgangsmaterialien der allgemeinen Formeln (II), (III) und (IV) sind beispielsweise nachstehend angegeben:

(II): a) Zu einer Lösung von 25 g Kaliumcyanit in 100 ml Wasser werden 93 g 2-Brommethyl-9-oxoxanthen, das durch Umsetzen von 2-Methyl-9-oxoxanthen mit N-Bromsuccinimid hergestellt worden war, 1000 ml Dioxan und 100 ml Dimethylformamid gegeben, und die Mischung wird unter Röhren erhitzt. Die Reaktionsmischung wird in eine große Menge Wasser gegossen. Die Ausfällung wird durch Filtration gesammelt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und aus einer Mischung von Äthylacetat und Dioxan umkristallisiert, wobei 60 g 2-Cyanmethyl-9-oxoxanthen mit einem Schmelzpunkt bei 173 bis 176° C erhalten werden.

b) Natriumamid wird *in situ* aus 150 ml flüssigem Ammoniak und 1,27 g metallischem Natrium hergestellt. Hierzu werden 14 g Äthyl-9-oxoxanthen-2-yl-acetat gegeben. Nach Röhren der Mischung während 1 Stunde werden 100 ml Toluol zugegeben, und das Röhren wird fortgesetzt, wobei das Ammoniak abgedampft wird. Dann werden 8 g Methyljodid allmählich bei 25 bis 30° C zugegeben. Die sich ergebende Mischung wird bei 30° C während 5 Stdn. gehalten und dann über Nacht stehen gelassen. Wasser wird zugegeben, und die Toluolschicht wird abgetrennt und getrocknet. Das Toluol wird abdestilliert, wobei 9 g Äthyl- α -(9-Oxoxanthen-2-yl)-propionat in Form eines Öles ($n_D^{19} = 1,6058$) erhalten werden.

(III): Zu einer Lösung von 20 g Xanthen in 200 ml Tetrachloräthan plus 11,2 g Essigsäureanhydrid werden unter Röhren 33 g wasserfreies Aluminiumchlorid in Teilmengen zugegeben. Die gesamte Mischung wird bei 20 bis 25° C während 4 Stdn. gehalten und dann in Eiswasser gegossen. Das Tetrachloräthan wird von der organischen Schicht

abdestilliert, und der Rückstand wird destilliert, wobei 10 g 2-Acetylxanthen mit einem Siedepunkt bei 170 bis 180° C erhalten werden.

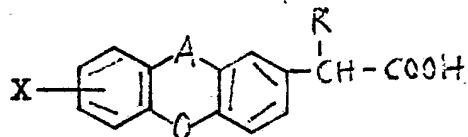
(IV): Eine Mischung von 48 g Methyl-o-(p-tolyloxy)-benzoat, 37 g N-Bromsuccinimid, 0,5 g Benzoylperoxyd und 200 ml Tetrachlorkohlenstoff wird am Rückfluß während 4 Stdn. gehalten. Nach Abkühlen wird die unlösliche Substanz abfiltriert, und das Lösungsmittel wird abdestilliert, wobei 66 g von rohem Methyl-o-(p-brommethylphenoxy)-benzoat erhalten werden.

Zu einer Lösung von 17,5 g Natriumcyanid in 30 ml Wasser werden 300 ml Dioxan, 50 ml Dimethylformamid und 66 g des genannten Methyl-o-(p-brommethylphenoxy)-benzoats gegeben, und die Mischung wird unter Rühren während 4 Stdn. erhitzt. Die Reaktionsmischung wird in eine große Menge Wasser gegossen. Nach Extraktion mit Benzol, Waschen mit Wasser, Trocknen und Konzentrieren werden 50 g Methyl-o-(p-cyanmethylphenoxy)-benzoat mit einem Siedepunkt bei 210 bis 220° C/0,1 mmHg erhalten.

Eine Mischung von 5g des genannten Methyl-o-(p-cyanmethylphenoxy)-benzoats, 20 ml konzentrierte Salzsäure und 30 ml Eisessigsäure wird während 3 Stdn. am Rückfluß gehalten. Die Reaktionsmischung wird konzentriert. Die erhaltenen Kristalle werden aus wäßriger Essigsäure umkristallisiert, wobei 3 g p-(o-Carboxyphenoxy)-phenyl-essigsäure mit einem Schmelzpunkt bei 172 bis 175° C erhalten werden.

Patentansprüche

1) Arylalkansäuren der allgemeinen Formel



worin A die Gruppe CO oder CH_2 , R Wasserstoff oder einen niederen Alkylrest und X Wasserstoff, einen niederen Alkylrest oder Halogen bedeuten, und deren pharmazeutisch annehmbare Salze.

2. 9-Oxoxanthen-2-yl-essigsäure.

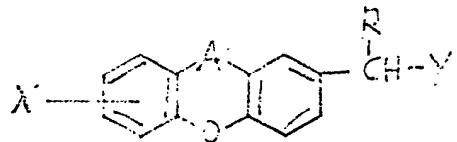
3. Aluminiumsalz von 9-Oxoxanthen-2-yl-essigsäure.

4. 2-(9-Oxoxanthen-2-yl)-propionsäure.

5. Xanthen-2-yl-essigsäure.

6. Pharmazeutische Zusammensetzung, im wesentlichen bestehend aus einer therapeutisch wirksamen Menge einer Arylalkansäure nach Anspruch 1 und einem pharmazeutisch annehmbaren inerten Träger hierfür.

7. Verfahren zur Herstellung von Arylalkansäuren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der allgemeinen Formel



hydrolysiert, worin Y eine funktionelle zu COOH hydrolyzierbare Gruppe, n.B. CN, CONH₂, COO-niederes Alkyl, CS-N(R¹)(R²) R' -N(R¹)(R²), nämlich eine Amino- oder substituierte Aminogruppe, beispielsweise Morpholino-gruppe, o.dgl. bedeutet und X, A und R die vorstehend angegebene Bedeutung besitzen.

8. Verfahren zur Herstellung von Arylalkansäuren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der nachstehenden Formel einem Ringschluß unterwirft, worin X und R die vorstehend angegebene Bedeutung besitzen:

